

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
27 décembre 2002 (27.12.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 02/102344 A2

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> : A61K 7/48

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR02/02064

(22) Date de dépôt international : 14 juin 2002 (14.06.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
01/07878 15 juin 2001 (15.06.2001) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :  
L'OREAL [FR/FR]; 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : CALS-GRI-  
ERSON, Marie-Madeleine [FR/FR]; 5, chemin de l'Er-  
mitage, F-92190 Meudon (FR).

(74) Mandataire : L'OREAL; Myriam ALLAB-DPI, 6, rue  
Bertrand Sincholle, F-92585 Clichy Cedex (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,  
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,  
YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR,  
IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ,  
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,  
TD, TG).

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée  
dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

WO 02/102344 A2

(54) Title: NO-SYNTHASE INHIBITOR AND USE THEREOF

(54) Titre : INHIBITEUR DE NO-SYNTHASE ET UTILISATIONS

(57) Abstract: The invention relates to the use of an effective amount of N,N'-bis-pyridyl-2-yl-methyl-N,N'-(3,4,5-trimethoxy-  
benzyl) ethylenediamine in a physiologically acceptable medium in a composition or for the production of a composition, said  
N,N'-bis-pyridyl-2-yl-methyl-N,N'-(3,4,5-trimethoxybenzyl) ethylenediamine, or the composition for NO-synthase inhibition.

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet l'utilisation d'une quantité efficace de N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylenediamine dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition ou pour la prépa-  
ration d'une composition, le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylenediamine ou la composition  
étant destiné à inhiber la NO-synthase.

## Inhibiteur de NO-synthase et utilisations

La présente invention a pour objet l'utilisation d'une quantité efficace de N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine, dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition étant destiné à inhiber la NO-synthase.

Le terme NO-synthase recouvre une famille d'enzymes qui assurent la transformation enzymatique de la L-arginine en citrulline, réaction au cours de laquelle est produit un médiateur gazeux aux multiples fonctions, le monoxyde d'azote ou NO.

Les NO-synthases existent sous trois formes, deux formes constitutives, nomenclature regroupant la NO-synthase neuronale (ou NOS 1) et la NO-synthase endothéliale (ou NOS 3), et la forme inductible (ou NOS 2) (Medecine/Sciences, 1992, 8, pp. 843-845).

On comprend par ailleurs dans le texte que sans indication contraire le terme NO-synthase recouvre l'ensemble des isoformes de l'enzyme.

Ainsi, selon l'invention on entend par inhibiteurs de NO-synthase, tout produit qui in fine conduit, nonobstant l'isoforme de NO-synthase, à la diminution de la concentration de NO. On peut citer à titre d'exemple les produits qui diminuent la quantité de NO-synthase active, qui bloquent l'activité enzymatique de la NO-synthase ou son induction ou qui inhibent l'activité du NO produit.

Le monoxyde d'azote possède de par sa structure un électron supplémentaire le rendant extrêmement réactif chimiquement. Il est notoire que de tels composés sont nocifs et l'on cherche à limiter au mieux leur production. C'est ainsi que dans le cas du monoxyde d'azote les inhibiteurs de NO-synthase ont été largement étudiés.

Le NO est une molécule signal multifonctionnelle active dans une grande variété de systèmes et de tissus du corps. Outre ses effets dommageables pour les cellules liés à son hyperréactivité due à sa structure comprenant un électron supplémentaire, elle est reconnue entre autre comme intervenant particulièrement dans le système cardiovasculaire (régulateur de la pression sanguine avec effet vasodilatateur, inhibiteur de l'agrégation plaquettaire avec effet anticoagulant), dans le système nerveux (mémoire, modulation de la libération des neurotransmetteurs),

dans le système immunologique (modulation des défenses immunitaires, inflammation, implication dans les pathologies auto-immunes).

Il est maintenant bien admis que le NO joue un rôle prépondérant dans la peau. Le NO peut être synthétisé par toutes les variétés de cellules constituant la peau et à ce titre il intervient dans de multiples et complexes processus de régulation tels que la régulation de la différenciation et/ou de la prolifération cellulaire, de la vasodilatation, de la mélanogenèse, de la réponse aux variations environnementales (homéostasie).

Son implication dans la différenciation et la prolifération cellulaire (effet stimulateur), particulièrement des kératinocytes, l'associe aussi bien à la croissance de l'épiderme et à la cicatrisation qu'aux désordres hyperprolifératifs (psoriasis).

Du fait de son hyperréactivité électronique pouvant entraîner une dégradation voire une destruction des cellules, le NO est impliqué dans les processus apoptotiques et dans le vieillissement intrinsèque et/ou extrinsèque de la peau.

Il intervient dans les processus immunologiques et inflammatoires cutanés. Il est en effet communément admis que le NO joue un rôle dans les réactions d'hypersensibilité de contact, dans les manifestations allergiques cutanées, dans la réponse immunitaire de la peau. De même, outre son rôle proinflammatoire direct, il est le médiateur entre les neuropeptides comme la substance P et/ou le peptide associé au gène de la calcitonine (Calcitonin Gene Related Peptide ou CGRP) dans les processus de réaction cutanée d'origine neurogène, d'où son implication dans les phénomènes de peau dite sensible. La demande WO97/15280 a ainsi démontré l'intérêt d'utiliser un inhibiteur de NO-synthase dans le traitement des peaux sensibles..

Le NO est également impliqué dans la diminution de l'effet barrière de la peau, ainsi que dans la diminution de l'hydratation cutanée.

L'implication du NO dans la vasodilatation fait qu'il est associé aux érythèmes cutanés, particulièrement les érythèmes induits par les rayonnements ultra-violets, aux éruptions érythémateuses localisées ou diffuses de la peau comme celles causées par les drogues les toxines et/ou les infections virales ou bactériennes, à la rosacée.

Le NO est reconnu comme intermédiaire dans la mélanogenèse induite par les rayonnements ultra-violets de type B (UVB). Il serait aussi un des facteurs intervenant dans les désordres de type hypermélanose.

Enfin, le NO semble impliqué dans le contrôle de la sudation ainsi que dans la chute des cheveux.

On comprend donc l'intérêt qui existe à disposer d'inhibiteurs des NO-synthases. A cet égard de nombreux inhibiteurs ont déjà été proposés dans l'art antérieur. On peut citer plus particulièrement la N<sup>G</sup>-monométhyl-L-arginine (NMMA), l'ester méthylé de la N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine (NAME), la N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine (NNA), la N<sup>G</sup>-amino-L-arginine (NAA), la N<sup>G</sup>.N<sup>G</sup>-diméthyl-arginine (la diméthylarginine asymétrique, dénommée ADMA), le chlorure de diphénylèneiodonium, le 2-(4-carboxyphényl)-4,4,5,5-tetraméthylimidazoline-1-oxy-3-oxyde, la 7-nitroindazole, la N(5)-(1-iminoéthyl)-L-ornithine, l'aminoguanidine, la canavanine et l'ebesen.

Sans mettre en doute l'efficacité de ces produits, on note qu'il s'agit de composés chimiques qui peuvent induire des désagréments chez l'utilisateur voire des effets secondaires néfastes, qui de manière générale préfère utiliser des produits naturels. Le but de la présente invention est de fournir un nouvel inhibiteur de NO-synthase qui plus est un inhibiteur naturel de NO-synthase.

De manière surprenante et inattendue, la demanderesse a démontré que le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine présente la propriété d'être un inhibiteur de NO-synthase, particulièrement de la NO-synthase inductible (NOS 2) ce qui en fait un bon candidat pour des utilisations dans des applications où il s'avère intéressant d'utiliser un inhibiteur de NO-synthase, particulièrement en cosmétique.

Le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine est décrit pour son utilisation dans des compositions pharmaceutiques et cosmétiques en vue de protéger l'organisme contre le stress oxydant (EP0755925)

A la connaissance de la Demanderesse, il n'est pas décrit comme inhibiteur de NO-synthase.

L'invention a donc pour objet premier l'utilisation d'une quantité efficace de N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine, dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition étant destiné à inhiber la NO-synthase.

Par milieu physiologiquement acceptable, on comprend un milieu compatible avec la peau, les muqueuses, les ongles, les cheveux.

L'invention a pour second objet l'utilisation d'une quantité efficace de N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine, dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition étant destiné à une application dans tous les domaines dans lesquels une inhibition des NO-synthases s'avère nécessaire, particulièrement dans le domaine cutané et/ou capillaire.

Le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition le contenant peut être utilisé pour ralentir voire inhiber la différenciation et/ou la prolifération cellulaire, et/ou la vasodilatation, et/ou la mélanogenèse, et/ou la réponse aux variations environnementales (homéostasie).

Ainsi, l'invention a pour troisième objet l'utilisation d'une quantité efficace de N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine, dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition étant destiné à ralentir voire inhiber la différenciation et/ou la prolifération cellulaire, particulièrement à réguler la croissance de l'épiderme et/ou à traiter les désordres hyperprolifératifs comme par exemple le psoriasis.

L'invention a pour quatrième objet l'utilisation d'une quantité efficace de N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine, dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition étant destiné à inhiber la dégradation et/ou la destruction des cellules et à inhiber les processus apoptotiques, particulièrement des cellules de la peau, très particulièrement des kératinocytes et/ou à traiter le vieillissement intrinsèque et/ou extrinsèque des cellules, particulièrement des cellules de la peau.

L'invention a pour cinquième objet l'utilisation d'une quantité efficace de N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine, dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition étant destiné à inhiber voire supprimer les

symptômes liés à des phénomènes immunologiques et/ou inflammatoires liés à la synthèse de NO, comme par exemple les réactions d'hypersensibilité de contact et/ou les manifestations allergiques et/ou la réponse immunitaire, particulièrement au niveau de la peau.

5

Selon un autre aspect, le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition sont destinés à diminuer voire inhiber l'irritation cutanée, provoquée par des agents externes. L'effet irritant cutané est une réponse de la peau se traduisant le plus souvent par des rougeurs, douleurs  
10 ou picotements, cette réponse étant engendrée par des produits chimiques d'origine naturelle ou synthétique appliqués de manière topique sur la peau. Cette irritation s'accompagne d'une altération de la fonction et/ou de la structure épithéliale, directement liée à l'effet du produit à caractère irritant.

Ils sont donc particulièrement adaptés dans le cas des réactions cutanées liées à des  
15 processus d'origine neurogène telles que certaines rougeurs cutanées, et donc à traiter, diminuer ou supprimer les manifestations des peaux dites sensibles. Il s'agit de réactions aspécifiques, se distinguant des mécanismes d'allergie ou d'inflammation. Ces symptômes sont en particulier des signes subjectifs, qui sont essentiellement des sensations dysesthésiques. On entend par sensations  
20 dysesthésiques des sensations plus ou moins douloureuses ressenties dans une zone cutanée comme les picotements, fourmillements, démangeaisons ou prurits, échauffements, inconforts, tiraillements, etc. Les peaux sensibles peuvent être scindées en deux grandes formes cliniques, les peaux irritables et/ou réactives, et les peaux intolérantes.

25 Une peau irritable et/ou réactive est une peau qui réagit par un prurit, c'est-à-dire par des démangeaisons ou par des picotements, à différents facteurs tels que l'environnement, les émotions, les aliments, le vent, les frottements, le rasoir, le savon, les tensioactifs, l'eau dure à forte concentration de calcaire, les variations de température ou la laine. En général, ces signes sont associés à une peau sèche avec  
30 ou sans dartres ou à une peau qui présente un érythème, non inflammatoire.

Une peau intolérante est une peau qui réagit par des sensations d'échauffement, de tiraillements, de fourmillements et/ou de rougeurs, à différents facteurs tels que l'environnement, les émotions, les aliments et certains produits cosmétiques. En général, ces signes sont associés à une peau hyperséborrhéique ou acnéique avec  
35 ou sans dartres et à un érythème.

Les cuirs chevelus "sensibles" ont une sémiologie clinique plus univoque : les sensations de prurit et/ou de picotements et/ou d'échauffements sont essentiellement déclenchés par des facteurs locaux tels que frottements, savon,

tensioactifs, eau dure à forte concentration de calcaire, shampoings ou lotions. Ces sensations sont aussi parfois déclenchées par des facteurs tels que l'environnement, les émotions et/ou les aliments. Un érythème et une hyperséborrhée du cuir chevelu ainsi qu'un état pelliculaire sont fréquemment associés aux signes précédents.

L'invention a pour sixième objet l'utilisation d'une quantité efficace de N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine, dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition étant destiné à augmenter l'effet barrière de la peau ou l'hydratation cutanée.

L'invention a pour septième objet l'utilisation d'une quantité efficace de N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine, dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition étant destiné à traiter la rosacée et/ou les érythèmes cutanés, particulièrement les érythèmes induits par les rayonnements ultra-violet et/ou les éruptions érythémateuses localisées ou diffuses de la peau comme celles causées par les drogues les toxines et/ou les infections virales ou bactériennes.

L'invention a pour huitième objet l'utilisation d'une quantité efficace de N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine, dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition étant destiné à inhiber la mélanogenèse induite par les rayonnements ultra-violet de type A et/ou B et/ou à traiter les désordres de type hypermélanose.

L'invention a pour neuvième objet l'utilisation d'une quantité efficace de N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine, dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition étant destiné à contrôler la sudation et/ou à stimuler la lipolyse ou à diminuer ou inhiber la chute des cheveux.

Selon l'invention, la composition comprenant le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine peut être une composition cosmétique ou dermatologique. Préférentiellement selon l'invention, la composition est une composition cosmétique.

5

Préférentiellement selon l'invention, le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition le comprenant est appliqué sur la peau de manière topique.

- 10 Selon l'invention, la quantité d'extrait N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine utilisée dans la composition est bien entendu fonction de l'effet recherché et peut donc varier dans une large mesure.

- 15 Pour donner un ordre de grandeur, selon l'invention, le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine peut être utilisé en une quantité représentant de  $10^{-4}\%$  à 20% du poids total de la composition et préférentiellement en une quantité représentant de  $5.10^{-3}\%$  à 10% du poids total de la composition.

- 20 Bien entendu, selon l'invention le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine peut être associé à d'autres inhibiteurs de NO-synthases comme des extraits végétaux comme par exemple un extrait d'au moins un végétal de l'espèce *Olea europaea* ou un extrait de *Ginkgo biloba* ou un extrait de *Vitis vinifera* ou encore un extrait de thé vert ou de cacao.

- 25 L'invention a pour dixième objet un procédé de traitement cosmétique en vue de traiter les désordres liés à la synthèse du NO, caractérisé par le fait que l'on utilise par application sur la peau, sur les cheveux, et/ou sur les muqueuses, une composition cosmétique comprenant au moins du N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine dans un milieu physiologiquement acceptable.
- 30

Le procédé de traitement cosmétique de l'invention vise à améliorer l'aspect de l'individu atteint par les désordres dus à la synthèse du NO.

- 35 Le procédé de traitement cosmétique de l'invention peut être mis en œuvre notamment en appliquant les compositions cosmétiques telles que définies ci-dessus, selon la technique d'utilisation habituelle de ces compositions. Ainsi par exemple il est possible d'effectuer des applications de crèmes, de gels, de sérums,



de lotions, de laits de démaquillage ou de compositions anti-solaires sur la peau ou sur les cheveux secs, des applications d'une lotion pour cheveux sur cheveux mouillés, de shampooings, ou encore des applications de dentifrice sur les gencives.

5

Quelque soit la forme de la composition selon l'invention dans laquelle le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine est utilisé, celle-ci peut être ingérée, injectée ou appliquée sur la peau (sur toute zone cutanée du corps), les cheveux, les ongles ou les muqueuses (buccale, jugale, gingivale, génitale, conjonctive). Selon le mode d'administration, la composition selon l'invention peut se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées.

10

15

Pour une application topique sur la peau, la composition peut avoir la forme notamment de solution aqueuse ou huileuse ou de dispersion du type lotion ou sérum, d'émulsions de consistance liquide ou semi-liquide du type lait, obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou de suspensions ou émulsions de consistance molle du type crème ou gel aqueux ou anhydres, ou encore de microcapsules ou microparticules, ou de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique. Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

20

25

Elles peuvent être également utilisées pour les cheveux sous forme de solutions aqueuses, alcooliques ou hydroalcooliques, ou sous forme de crèmes, de gels, d'émulsions, de mousses ou encore sous forme de compositions pour aérosol comprenant également un agent propulseur sous pression.

30

Pour l'injection, la composition peut se présenter sous forme de lotion aqueuse, huileuse ou sous forme de sérum. Pour les yeux, elle peut se présenter sous forme de gouttes et pour l'ingestion, elle peut se présenter sous forme de capsules, de granulés de sirops ou de comprimés.

35

Les quantités des différents constituants des compositions selon l'invention sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés.

Ces compositions constituent notamment des crèmes de nettoyage, de protection, de traitement ou de soin pour le visage, pour les mains, pour les pieds, pour les grands plis anatomiques ou pour le corps, (par exemple crèmes de jour, crèmes de

nuit, crèmes démaquillantes, crèmes de fond de teint, crèmes anti-solaires), des fonds de teint fluides, des laits de démaquillage, des laits corporels de protection ou de soin, des laits anti-solaires, des lotions, gels ou mousses pour le soin de la peau, comme des lotions de nettoyage, des lotions anti-solaires, des lotions de bronzage artificiel, des compositions pour le bain, des compositions désodorisantes comprenant un agent bactéricide, des gels ou lotions après-rasage, des crèmes épilatoires, des compositions contre les piqûres d'insectes, des compositions anti-douleur, des compositions pour traiter certaines maladies de la peau comme l'eczéma, la rosasée, le psoriasis, les lichens, les prurits sévères.

Les compositions selon l'invention peuvent également consister en des préparations solides constituant des savons ou des pains de nettoyage.

Les compositions peuvent aussi être conditionnées sous forme de composition pour aérosol comprenant également un agent propulseur sous pression.

La composition selon l'invention peut aussi être une composition pour soins capillaires, et notamment un shampoing, une lotion de mise en plis, une lotion traitante, une crème ou un gel coiffant, une composition de teintures (notamment teintures d'oxydation) éventuellement sous forme de shampoings colorants, des lotions restructurantes pour les cheveux, une composition de permanente (notamment une composition pour le premier temps d'une permanente), une lotion ou un gel antichute, un shampoing antiparasitaire, etc.

La composition peut aussi être à usage bucco-dentaire, par exemple une pâte dentifrice. Dans ce cas, la composition peut contenir des adjuvants et additifs usuels pour les compositions à usage buccal et notamment des agents tensioactifs, des agents épaississants, des agents humectants, des agents de polissage tels que la silice, divers ingrédients actifs comme les fluorures, en particulier le fluorure de sodium, et éventuellement des agents édulcorants comme le saccharinate de sodium.

Lorsque la composition est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 5 % à 80 % en poids, et de préférence de 5 % à 50 % en poids par rapport au poids total de la composition. Les huiles, les cires, les émulsionnants et les coémulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis parmi ceux classiquement utilisés dans le domaine cosmétique. L'émulsionnant et le coémulsionnant sont présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,3 % à 30 % en poids, et de préférence de 0,5 à 20 % en poids par rapport au poids

total de la composition. L'émulsion peut, en outre, contenir des vésicules lipidiques.

Lorsque la composition est une solution ou un gel huileux, la phase grasse peut représenter plus de 90 % du poids total de la composition.

5

De façon connue, la composition cosmétique peut contenir également des adjuvants habituels dans le domaine cosmétique, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les additifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les filtres, les absorbeurs d'odeur et les

10 matières colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans le domaine cosmétique, et par exemple de 0,01 % à 10 % du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse et/ou dans les sphérules lipidiques.

15

Comme huiles ou cires utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales (huile de vaseline), les huiles végétales (fraction liquide du beurre de karité, huile de tournesol), les huiles animales (perhydrosqualène), les huiles de synthèse (huile de Purcellin), les huiles ou cires siliconées (cyclométhicone) et les huiles fluorées

20 (perfluoropolyéthers), les cires d'abeille, de carnauba ou paraffine. On peut ajouter à ces huiles des alcools gras et des acides gras (acide stéarique).

Comme émulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple le stéarate de glycérol, le polysorbate 60 et le mélange de PEG-6/PEG-32/Glycol

25 Stéarate vendu sous la dénomination de Tefose<sup>R</sup> 63 par la société Gattefosse.

Comme solvants utilisables dans l'invention, on peut citer les alcools inférieurs, notamment l'éthanol et l'isopropanol, le propylène glycol.

30

Comme gélifiants hydrophiles utilisables dans l'invention, on peut citer les polymères carboxyviniliques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides tels que l'hydroxypropylcellulose, les gommes naturelles et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les bentones, les sels

35 métalliques d'acides gras comme les stéarates d'aluminium et la silice hydrophobe, éthylcellulose, polyéthylène.

La composition peut contenir d'autres actifs hydrophiles comme les protéines ou les

hydrolysats de protéine, les acides aminés, les polyols, l'urée, l'allantoïne, les sucres et les dérivés de sucre, les vitamines hydrosolubles, les extraits végétaux et les hydroxyacides.

- 5 Comme actifs lipophiles, on peut utiliser le rétinol (vitamine A) et ses dérivés, le tocophérol (vitamine E) et ses dérivés, les acides gras essentiels, les céramides, les huiles essentielles, l'acide salicylique et ses dérivés.

Selon l'invention la composition peut associer au moins un extrait N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylenediamine à d'autres agents actifs destinés notamment à la prévention et/ou au traitement des affections cutanées. Parmi ces agents actifs, on peut citer à titre d'exemple :

- les agents modulant la différenciation et/ou la prolifération et/ou la pigmentation cutanée tels que l'acide rétinoïque et ses isomères, le rétinol et ses esters, la  
15 vitamine D et ses dérivés, l'acide kojique ou l'hydroquinone ;
- les antibactériens tels que le phosphate de clindamycine, l'érythromycine ou les antibiotiques de la classe des tétracyclines ;
- les antiparasitaires, en particulier le métronidazole, le crotamiton ou les pyréthri-noïdes ;
- 20 - les antifongiques, en particulier les composés appartenant à la classe des imidazoles tels que l'éconazole, le kétoconazole ou le miconazole ou leurs sels, les composés polyènes, tels que l'amphotéricine B, les composés de la famille des allylamines, tels que la terbinafine, ou encore l'octopirox ;
- les agents anti-inflammatoires non-stéroïdiens tels que l'ibuprofène et ses sels, le  
25 diclofénac et ses sels, l'acide acétylsalicylique, l'acétaminophène ou l'acide glycyrrhétinique ;
- les agents anesthésiques tels que le chlorhydrate de lidocaïne et ses dérivés ;
- les agents antiprurigineux comme la thénaldine, la triméprazine ou la cyproheptadine ;
- 30 - les agents kératolytiques tels que les acides alpha- et bêta-hydroxycarboxyliques ou bêta-cétocarboxyliques, leurs sels, amides ou esters et plus particulièrement les hydroxyacides tels que l'acide glycolique, l'acide lactique, l'acide salicylique, l'acide citrique et de manière générale les acides de fruits, et l'acide n-octanoyl-5-salicylique ;
- 35 - les agents anti-radicaux libres, tels que l'alpha-tocophérol ou ses esters, les superoxyde dismutases, certains chélatants de métaux ou l'acide ascorbique et ses esters ;
- les anti-séborrhéiques tels que la progestérone ;

- les antipelliculaires comme l'octopirox ou la pyrithione de zinc ;
- les antiacnéiques comme l'acide rétinoïque ou le peroxyde de benzoyle ;
- les extraits végétaux ou d'origine microbienne,
- les peptides et leur dérivés comme par exemple le tripeptide Lys-Pro-Val.

5

Les exemples et compositions suivants illustrent l'invention sans la limiter aucunement. Dans les compositions les proportions indiquées sont des pourcentages en poids.

10 Exemple 1 : Activité biologique du N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine :

L'activité du N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine sur la NO-synthase inductible a été évalué dans le test décrit par Heck et col. (J.B.C., Vol. 267, N°30, 21277-21280, 25 octobre 1992).

15 Ce test a pour objectif de montrer la diminution de la concentration en nitrate et nitrite, in fine, après stimulation de la NO-synthase 2.

Les contrôles suivants ont été introduits dans le tests :

20 A : contrôle positif (induction de l'enzyme) : mélanges d'interféron- $\gamma$  (1000u/ml) et d'interleukine 1- $\beta$  (100 u/ml) ;

B : contrôle négatif (inhibition maximale) : N<sup>9</sup>-monométhyl-L-arginine (forme L) à 200  $\mu$ m ;

C : contrôle de spécificité de l'inhibition : N<sup>9</sup>-monométhyl-L-arginine (forme D) à 200  $\mu$ m.

25

Pour déterminer l'activité du produit à tester on mesure la quantité de produits de réaction stables du NO (nitrites et nitrates) à l'aide du kit "nitric colorimetric assay" vendu par la société Boehringer sous la référence 1756.28.

30 Le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine a été testé aux concentrations de 10  $\mu$ M, 50  $\mu$ M et 100  $\mu$ M dans l'éthanol.

Produit testé	% inhibition
A	0
B	100

C	O
N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine : 10 $\mu$ M	18,8%
N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine : 50 $\mu$ M	48,3%
N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine : 100 $\mu$ M	62%

Le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine présente un effet inhibiteur de la NO-synthase inducible.

#### 5 Exemple 2 :

Exemples de formulations illustrant l'invention. Ces compositions ont été obtenues par simple mélange des différents composants.

#### Composition 1 : Gel pour le visage

10	Composé*	0,1	%
	Methylparaben	0,2	%
	Carbomer	0,7	%
	Polyéthylène glycol (8OE)	10,0	%
	Imidazolidinyl urée	0,3	%
15	Triéthanolamine	0,58	%
	Eau	qsp 100	%

#### Composition 2 : Lotion

	Composé*	2,00	%
20	Antioxydant	0,05	%
	Isopropanol	40,00	%
	Conservateur	0,30	%
	Eau	qsp 100	%

#### 25 Composition 3 : Gel pour le soin

	Composé*	2,00	%
	Hydroxypropylcellulose*	1,00	%
	Antioxydant	0,05	%
	Isopropanol	40,00	%
30	Conservateur	0,30	%
	Eau	qsp 100	%

## Composition 4 : Crème de soin (émulsion huile dans eau)

	Composé*	5,00	%
	Stéarate de glycérol	2,00	%
5	Polysorbate 60**	1,00	%
	Acide stéarique	1,40	%
	Triéthanolamine	0,70	%
	Carbomer	0,40	%
	Fraction liquide du beurre de karité	12,00	%
10	Perhydrosqualène	12,00	%
	Antioxydant	0,05	%
	Parfum	0,50	%
	Conservateur	0,30	%
	Eau	qsp 100	%

15

## Composition 5 : Shampoing

	Composé*	0,50	%
	Hydroxypropylcellulose*	1,00	%
	Parfum	0,50	%
20	Conservateur	0,30	%
	Eau	qsp 100	%

## Composition 6 : Crème de soin (émulsion huile/eau)

	Composé*	5,00	%
25	Stéarate de glycérol	2,00	%
	Polysorbate 60**	1,00	%
	Acide stéarique	1,40	%
	Acide n-octanoyl-5-salicylique	0,50	%
	Triéthanolamine	0,70	%
30	Carbomer	0,40	%
	Fraction liquide du beurre de karité	12,00	%
	Perhydrosqualène	12,00	%
	Antioxydant	0,05	%
	Parfum	0,50	%
35	Conservateur	0,30	%
	Eau	qsp 100	%

**Composition 7 : Gel anti-douleur**

	Composé*	3,00	%
	Hydroxypropylcellulose*	1,00	%
	Antioxydant	0,05	%
5	Chlorhydrate de lidocaïne	2,00	%
	Isopropanol	40,00	%
	Conservateur	0,30	%
	Eau	qsp 100	%

**10 Composition 8 : Crème de soin de l'érythème solaire (émulsion huile-dans-eau)**

	Composé*	5,00	%
	Stéarate de glycérol	2,00	%
	Polysorbate 60**	1,00	%
	Acide stéarique	1,40	%
15	Acide glycyrrhétinique	2,00	%
	Triéthanolamine	0,70	%
	Carbomer	0,40	%
	Fraction liquide du beurre de karité	12,00	%
	Huile de tournesol	10,00	%
20	Antioxydant	0,05	%
	Parfum	0,50	%
	Conservateur	0,30	%
	Eau	qsp 100	%

**25 Composition 9 : Gel pour le traitement de l'acné**

	Composé*	5,00	%
	Acide tout trans rétinoïque	0,05	%
	Hydroxypropylcellulose*	1,00	%
	Antioxydant	0,05	%
30	Isopropanol	40,00	%
	Conservateur	0,30	%
	Eau	qsp 100	%

**Composition 10 : Lotion pour éliminer les cicatrices dues à l'acné**

35	Composé*	5,00	%
	Acide glycolique	50,00	%
	Hydroxypropylcellulose*	0,05	%
	Conservateur	0,30	%



NaOH

Ethanol

qsp pH = 2,8

qsp 100 %

\* : Klucel H® vendu par la société Hercules

5 \*\* : Tween 60® vendu par la société ICI

## REVENDICATIONS

1. Utilisation d'une quantité efficace de N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediaminé, dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition étant destiné à inhiber la NO-synthase.

2. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée par le fait que le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition sont destinés à ralentir voire inhiber la différenciation et/ou la prolifération cellulaire.

3. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée par le fait que le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition sont destinés à ralentir voire inhiber la croissance de l'épiderme et/ou à traiter les désordres hyperprolifératifs.

4. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition sont destinés à inhiber la dégradation et/ou la destruction des cellules.

5. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition sont destinés à inhiber les processus apoptotiques cellulaires.

6. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition sont destinés à traiter le vieillissement intrinsèque et/ou extrinsèque.

7. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition sont destinés à inhiber voire supprimer les processus immunologiques et/ou inflammatoires.

8. Utilisation selon la revendication 7, caractérisée par le fait que le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition sont destinés à traiter les réactions d'hypersensibilité de contact et/ou les

manifestations allergiques et/ou la réponse immunitaire.

9. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition  
5 sont destinés à traiter les réactions cutanées d'origine neurogène .

10. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition sont destinés à traiter les peaux dites sensibles

10 11. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition sont destinés à augmenter l'effet barrière de la peau ou l'hydratation cutanée.

15 12. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition sont destinés à traiter les érythèmes, particulièrement les érythèmes induits par les rayonnements ultra-violets.

20 13. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition sont destinés à traiter les éruptions érythémateuses localisées ou diffuses de la peau.

25 14. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition sont destinés à traiter la rosacée.

30 15. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition sont destinés à inhiber la mélanogenèse induite par les rayonnements ultraviolets de type A et/ou B et/ou à traiter les désordres de type hypermélano-  
se.

35 16. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition sont destinés à contrôler la sudation.

17. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine ou la composition sont destinés à inhiber la chute des cheveux.
- 5 18. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine est en une quantité représentant de  $10^{-4}\%$  à 20% du poids total de la composition.
- 10 19. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée par le fait que le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine est en une quantité représentant de  $5.10^{-3}\%$  à 10% du poids total de la composition.
- 15 20. Procédé de traitement cosmétique en vue de traiter les désordres liés à la synthèse du NO, caractérisé par le fait que l'on utilise par application sur la peau, sur les cheveux, et/ou sur les muqueuses, une composition cosmétique comprenant au moins du N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylènediamine dans un milieu physiologiquement acceptable.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
27 décembre 2002 (27.12.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 02/102344 A3

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> : A61K 7/48

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR02/02064

(22) Date de dépôt international : 14 juin 2002 (14.06.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
01/07878 15 juin 2001 (15.06.2001) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :  
L'OREAL [FR/FR]; 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : CALS-GRI-  
ERSON, Marie-Madeleine [FR/FR]; 5, chemin de l'Er-  
mitage, F-92190 Meudon (FR).

(74) Mandataire : L'OREAL; Myriam ALLAB-DPI, 6, rue  
Bertrand Sincholle, F-92585 Clichy Cedex (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,  
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,  
YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR,  
IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ,  
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,  
TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

(88) Date de publication du rapport de recherche  
internationale: 20 mars 2003

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: NO-SYNTHASE INHIBITOR AND USE THEREOF

(54) Titre : INHIBITEUR DE NO-SYNTHASE ET UTILISATIONS

(57) Abstract: The invention relates to the use of an effective amount of N,N'-bis-pyridyl-2-yl-methyl-N,N'-bis-(3,4,5-trimethoxy-  
benzyl) ethylenediamine in a physiologically acceptable medium in a composition or for the production of a composition, said  
N,N'-bis-pyridyl-2-yl-methyl-N,N'-bis-(3,4,5-trimethoxybenzyl) ethylenediamine, or the composition for NO-synthase inhibition.

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet l'utilisation d'une quantité efficace de N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-  
(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylenediamine dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition ou pour la prépa-  
ration d'une composition, le N,N'-bis-pyridyl-2-yl-méthyl-N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl) éthylenediamine ou la composition  
étant destiné à inhiber la NO-synthase.

WO 02/102344 A3

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 IPC 7 A61K7/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61Q

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 755 925 A (OREAL) 29 January 1997 (1997-01-29) cited in the application claims; examples ---	1-20
X	WO 94 11338 A (DUMATS JACQUELINE ; GALEY JEAN BAPTISTE (FR); OREAL (FR)) 26 May 1994 (1994-05-26) claims; examples --- -/--	1-20

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 October 2002

Date of mailing of the international search report

15/10/2002

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

ESPINOSA, M

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SAUERMANN G ET AL: "Influence of NO-Synthase Antagonists in Rosacea Patients" JOURNAL OF INVESTIGATIVE DERMATOLOGY, NEW YORK, NY, US, vol. 4, no. 108, 1 April 1997 (1997-04-01), page 657 XP002075670 ISSN: 0022-202X the whole document ----	1-20
A	WO 96 30012 A (DEFEUDIS FRANCIS V) 3 October 1996 (1996-10-03) the whole document ----	1-20
A	WO 97 15280 A (OREAL ;BRETON LIONEL (FR); LACHARRIERE OLIVIER DE (FR)) 1 May 1997 (1997-05-01) claims; examples ----	1-20
A	DE 197 11 565 A (BEIERSDORF AG) 27 August 1998 (1998-08-27) claims; examples -----	1-20

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Although Claim 20 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0755925	A	29-01-1997	FR 2737205 A1	31-01-1997
			AT 173249 T	15-11-1998
			CA 2182113 A1	27-01-1997
			DE 69600956 D1	17-12-1998
			DE 69600956 T2	02-06-1999
			EP 0755925 A1	29-01-1997
			ES 2126370 T3	16-03-1999
			JP 9124479 A	13-05-1997
			US 5760037 A	02-06-1998
WO 9411338	A	26-05-1994	FR 2698095 A1	20-05-1994
			FR 2706889 A1	30-12-1994
			AT 185548 T	15-10-1999
			DE 69326776 D1	18-11-1999
			DE 69326776 T2	02-03-2000
			EP 0668854 A1	30-08-1995
			ES 2136723 T3	01-12-1999
			WO 9411338 A1	26-05-1994
			JP 8506090 T	02-07-1996
			US 5703095 A	30-12-1997
			US 5629436 A	13-05-1997
WO 9630012	A	03-10-1996	AU 5317296 A	16-10-1996
			WO 9630012 A1	03-10-1996
WO 9715280	A	01-05-1997	FR 2740339 A1	30-04-1997
			CA 2222303 A1	01-05-1997
			EP 0859591 A1	26-08-1998
			WO 9715280 A1	01-05-1997
			JP 10511404 T	04-11-1998
			JP 3110050 B2	20-11-2000
			NO 976142 A	03-06-1998
			US 2002037854 A1	28-03-2002
DE 19711565	A	27-08-1998	DE 19711565 A1	27-08-1998
			WO 9836730 A2	27-08-1998
			EP 0969790 A2	12-01-2000
			JP 2001512471 T	21-08-2001

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**

CIB 7 A61K7/48

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K A61Q

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 0 755 925 A (OREAL) 29 janvier 1997 (1997-01-29) cité dans la demande revendications; exemples ---	1-20
X	WO 94 11338 A (DUMATS JACQUELINE ; GALEY JEAN BAPTISTE (FR); OREAL (FR)) 26 mai 1994 (1994-05-26) revendications; exemples --- -/--	1-20

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe**\* Catégories spéciales de documents cités:**

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

4 octobre 2002

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

15/10/2002

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

ESPINOSA, M

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	SAUERMANN G ET AL: "Influence of NO-Synthase Antagonists in Rosacea Patients" JOURNAL OF INVESTIGATIVE DERMATOLOGY, NEW YORK, NY, US, vol. 4, no. 108, 1 avril 1997 (1997-04-01), page 657 XP002075670 ISSN: 0022-202X le document en entier ----	1-20
A	WO 96 30012 A (DEFEUDIS FRANCIS V) 3 octobre 1996 (1996-10-03) le document en entier ----	1-20
A	WO 97 15280 A (OREAL ;BRETON LIONEL (FR); LACHARRIERE OLIVIER DE (FR)) 1 mai 1997 (1997-05-01) revendications; exemples ----	1-20
A	DE 197 11 565 A (BEIERSDORF AG) 27 août 1998 (1998-08-27) revendications; exemples -----	1-20

**Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)**

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☒ Les revendications n<sup>os</sup> se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:  
**Bien que le revendication 20 concerne une méthode de traitement du corps humain/animal, la recherche a été effectuée et basée sur les effets imputés au produit/à la composition.**
2. ☐ Les revendications n<sup>os</sup> se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
3. ☐ Les revendications n<sup>os</sup> sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

**Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)**

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n<sup>os</sup>
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n<sup>os</sup>

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0755925	A	29-01-1997	FR 2737205 A1	31-01-1997
			AT 173249 T	15-11-1998
			CA 2182113 A1	27-01-1997
			DE 69600956 D1	17-12-1998
			DE 69600956 T2	02-06-1999
			EP 0755925 A1	29-01-1997
			ES 2126370 T3	16-03-1999
			JP 9124479 A	13-05-1997
			US 5760037 A	02-06-1998
WO 9411338	A	26-05-1994	FR 2698095 A1	20-05-1994
			FR 2706889 A1	30-12-1994
			AT 185548 T	15-10-1999
			DE 69326776 D1	18-11-1999
			DE 69326776 T2	02-03-2000
			EP 0668854 A1	30-08-1995
			ES 2136723 T3	01-12-1999
			WO 9411338 A1	26-05-1994
			JP 8506090 T	02-07-1996
			US 5703095 A	30-12-1997
			US 5629436 A	13-05-1997
WO 9630012	A	03-10-1996	AU 5317296 A	16-10-1996
			WO 9630012 A1	03-10-1996
WO 9715280	A	01-05-1997	FR 2740339 A1	30-04-1997
			CA 2222303 A1	01-05-1997
			EP 0859591 A1	26-08-1998
			WO 9715280 A1	01-05-1997
			JP 10511404 T	04-11-1998
			JP 3110050 B2	20-11-2000
			NO 976142 A	03-06-1998
			US 2002037854 A1	28-03-2002
DE 19711565	A	27-08-1998	DE 19711565 A1	27-08-1998
			WO 9836730 A2	27-08-1998
			EP 0969790 A2	12-01-2000
			JP 2001512471 T	21-08-2001